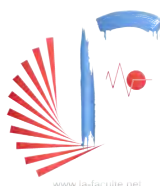
In the name of Allah, the Most Gracious, the Most Merciful






Cancers colorectaux

F OUDJIDA et N.NOUAR CHU de Béni-Messous

I/Introduction

- Prolifération néoplasique maligne primitive du côlon ou du rectum.
- fréquentes chez l'homme (15% de l'ensemble des cancers).
- Les pays développés sont les plus touchés.
- Les facteurs diététiques et les facteurs génétiques jouent un rôle important dans son étiologie.
- Il s'agit en très grande majorité de tumeurs épithéliales (ADK dans 94% des cas).
- Les lymphomes, les tumeurs conjonctives et les tumeurs endocrines sont rares.

- Le cancer colorectal représente un modèle de cancérogenèse multi étapes; se développe sur une lésion préexistante «**adénome** » évoluant depuis plusieurs années ce qui le rend accessible à une stratégie de prévention et de dépistage efficace.
- La chirurgie est le traitement principal suivie d'une chimiothérapie adjuvante.
- Le développement récent des techniques de biologie moléculaire ont permis d'améliorer nos connaissances des mécanismes de la cancérogenèse colorectale et ont abouti à l'émergence de nouveaux marqueurs histopronostiques et prédictifs d'une thérapie ciblée (KRAS &BRAF) par des anti-EGFR.

II. Rappels

1/ Histologie:

La paroi colique se compose de 05 couches

1. Muqueuse :Épithélium cylindrique simple mucosécrétant qui s'invagine pour former les glandes de lieberkun. fait d'entérocytes , c caliciformes , c endocrines et c souches

Chorion: tissu conjonctif lâche comportant des plasmocytes, lymphocytes , PNN, PNE, mastocytes

2. Musculaire muqueuse:
3. Sous muqueuse: T conjonctivo adipeux, vaisseaux, lymphatiques, nerfs, et plexus de Meissner
4. Musculeuse :
5. Séreuse: T conjonctivo-adipeux+vaisseaux.

III. Epidémiologie

1/ fréquence:

- 4ème cancer dans le monde (premier rang en France)
- 2ème position chez la femme, et 3ème position chez l'homme selon le registre des tumeurs Alger 2006.

2/ Distribution géographique: L'incidence est ;

- Plus élevée: en Amérique du nord, Europe occidentale, Australie, N. Zélande.
- Intermédiaire: Europe du nord, Europe de l'est.
- Faible: Amérique du sud, Asie, Afrique.

3/Age et sexe:

- Rare avant 50 ans (6% des cancers)
- Age moyen du diagnostic est de 69 ans H et 72 ans F
- Légère prédominance masculine avec un sexe ratio de 1.5

IV. Etiopathogénie des cancers colorectaux

1/Régime alimentaire et mode de vie :

Une haute incidence :régime hypercalorique & hyper lipidique ; alimentation riche en viande ,graisse & protéine animale+consommation d’alcool & de tabac.

2/Les maladies inflammatoires du colon (MICI) :

la fréquence de la cancérisation au cours de **la RCUH** est 15 à 20 fois plus grande que dans la population normale.

La maladie de Crohn, l'incidence du carcinome colorectal est élevée mais moins que la RCUH.

3/les adénomes:

tumeurs épithéliales bénignes avec degré variable de dysplasie ou néoplasie intra épithéliale.

4/L'irradiation **:**

L'irradiation thérapeutique pelvienne est considérée comme facteur de risque du Kc colo-rectal.

5/ Les facteurs génétiques **:**

Les cancers sporadiques (ne présentant aucune prédisposition génétique) représentent 70 % des cas.

On estime que 10 à 20 % les cancers colorectaux ont une composante héréditaire. Les maladies prédisposant au cancer colorectal sont des maladies héréditaires à transmission autosomique dominante et à forte pénétrance. Deux grands groupes de syndromes familiaux: **(PAF) & syndrome HNPCC .**

- **Polypose recto-colique ou Polypose adénomateuse familiale (PAF).**
- **syndrome de Lynch** ou syndrome HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) .
- Il existe aussi des sujets à risque augmenté :

➢ Antécédents familiaux de cancer rectocolique sans contexte héréditaire (risque multiplié par 2 à 4).

➢ Sujets avec antécédents personnels d'adénome.

➢ Sujets avec antécédents de cancers épidémiologiquement liés (cancer de l'endomètre, cancer du sein).

V-Mécanismes de la carcinogénèse

- **Voie de l'instabilité chromosomique LOH pour *loss of heterozygoty*,** entraînant l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeurs.

Les altérations les plus fréquentes sont l'aneuploïdie et la perte récurrente de certains bras chromosomiques (5q, 8p, 17p, et 18q) et des mutations fréquentes des gènes **APC**, **p 53** et **K-RAS2**.

-Le **gène APC** (Adenomatous Polyposis Coli) est un gène suppresseur de tumeur garde barrière. Sa mutation constitutionnelle est responsable de la PAF: son inactivation entraîne une hyperprolifération des cellules de l'épithélium colique.

-La mutation du **gène K-RAS2** est elle aussi précoce dans la séquence adénome-cancer.

-Le gène **suppresseur de tumeur TP 53** code pour une protéine (p 53) dont le rôle est celui de « gardien du génome ». Sa mutation inactivatrice est plus tardive dans le développement du cancer colorectal autorisant la survenue d'altérations génétiques multiples.

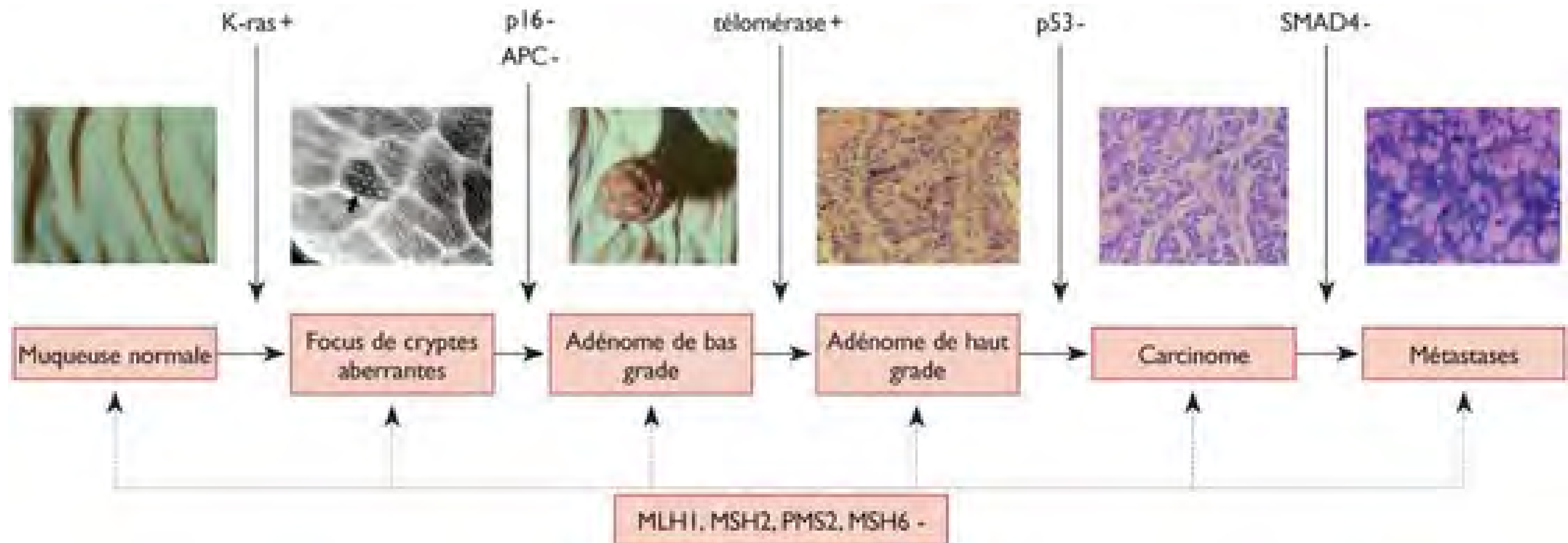
➢ Voie de l'instabilité des locus microsatellites: MSI

Ce mécanisme moléculaire de cancérogenèse concerne 15 % des cancers colorectaux sporadiques et est observé de façon caricaturale dans le cadre du syndrome de Lynch (**HNPCC**).

Ces cancers sont appelés **MSI** (microsatellite instability). Les cellules cancéreuses ont un contenu en ADN normal (diploïdie), n'ont pas de pertes chromosomiques et ont des anomalies des gènes MMR (mismatch repair).

Chez l'homme, six gènes impliqués dans ce système ont été identifiés : *hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3, hPMS2* et *hMLH3*, ont pour rôle de détecter et de réparer les erreurs de réplication de l'ADN survenues au cours de la mitose.

La mutation ou la méthylation de la région promotrice des gènes MMR induit une déficience de ce système de réparation et les mutations vont s'accumuler, préférentiellement au niveau des microsatellites, régions du génome particulièrement sujettes aux erreurs de réplication.


K-ras +
p16 -
APC -
télomérase +
p53 -
SMAD4 -
Muqueuse normale
Focus de cryptes aberrantes
Adénome de bas grade
Adénome de haut grade
Carcinome
Métastases
MLH1, MSH2, PMS2, MSH6 -

VII. Etude clinique

1/Signes d’appel:

- Douleurs abdominales
- Troubles du transit
- Hémorragies intestinales
- Complications : occlusion ,abcès péricolique, perforation, colite ischémique

2/ Autres :

- Ganglion de Troisier
- Tumeur prolabée dans le cul de sac de douglas
- AEG, hépatomégalie, douleurs thoracique
- Anémie ou fièvre inexpliquée

VIII. Etude anatomopathologique

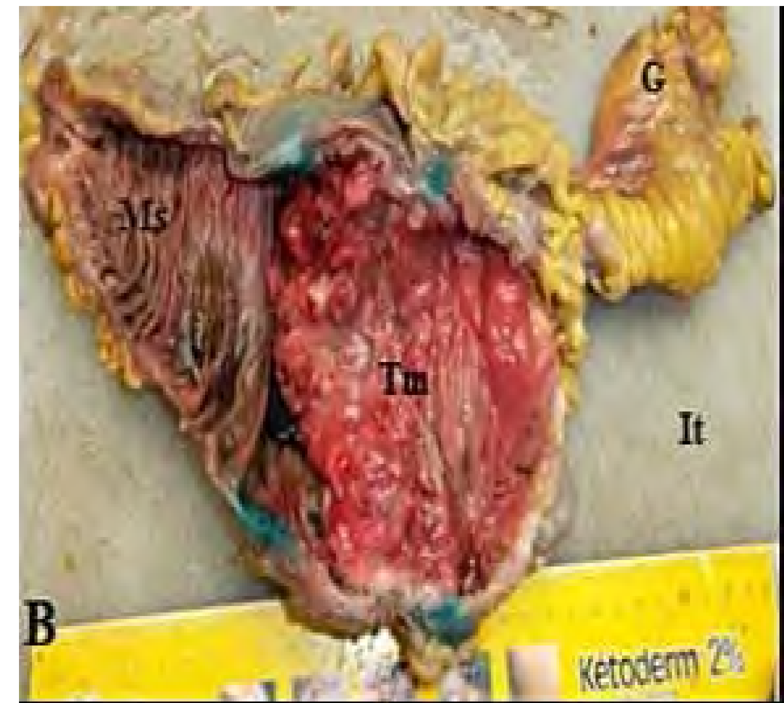
1/Aspects macroscopiques:

Tm ulcéro-infiltrante , ou ulcéro-végétante ou sténosante

bourgeonnante, circonférentielle et obstruant la lumière colique

ulcéro-bourgeonnante





2/Aspects microscopiques (1)

Classification histologique : OMS 2000

1/Tumeurs Epithéliales:

1.1/Adénomes:

- Tubuleux
- Villeux
- Tubulo-villeux
- Serrated (festonné)

1.2/Intraepithelial neoplasia (dysplasia)

- associated with chronic inflammatory diseases
- Low-grade glandular intraepithelial neoplasia
- High-grade glandular intraepithelial neoplasia

1.3/Carcinomes:

1.3.1/Adénocarcinome

1.3.2/ Adénocarcinome Mucineux

1.3.3/Signet-ring cell carcinoma (carcinome à c isolées en bague à chaton)

1.3.4/ Carcinome à petites cellules

1.3.5/Carcinome épidemroide

1.3.6/Carcinome Adénosquameux

1.3.7/Carcinome Médullaire

1.3.8/Carcinome Indifférencié

1.4/Carcinoid (well differentiated endocrine neoplasm)

1.5/Mixed carcinoid-adenocarcinoma

2/Aspects microscopiques (2)

2/ Tumeurs Non-épitheliales:

2.1/Lipoma

2.2/Leiomyoma

2.3/Gastrointestinal stromal tumour (GIST)

2.4/Leiomyosarcoma

2.5/Angiosarcoma

2.6/Kaposi sarcoma

2.7/Malignant melanoma

2.8/Malignant lymphomas

2.8.1/Marginal zone B-cell lymphoma of MALT Type

2.8.2/Mantle cell lymphoma

2.8.3/Diffuse large B-cell lymphoma

2.8.4/Burkitt lymphoma

2.8.5/Burkitt-like /atypical Burkitt-lymphoma

3 /tumeurs Secondaires

IX. Etude analytique:

A.TUMEURS EPITHELIALES:

1. Adénocarcinome bien différencié de type Lieberkühnien

-le plus fréquent des adénocarcinomes colorectaux.

-Il est d’architecture glanduliforme.

-Les cellules sont cylindriques hautes accolées par leurs faces latérales, leur activité sécrétoire est très diminuée d’où un cytoplasme d’aspect homogène et basophile.

2. Adénocarcinome mucineux (colloïde muqueux) :10-15%

-si 50% de la lésion est composée de mucine.

- des tubes glandulaires distendus et parfois rompus, des cellules isolées en bague à chaton.

IX. Etude analytique

3. Carcinome à cellule en bague à chaton:

-Présence de > 50% des cellules tumorales indépendantes.

-Présence d'une grosse vacuole de mucus occupant le cytoplasme et un noyau refoulé en périphérie.

-Caractéristique des linites plastiques primitives.

4. Carcinome adénosquameux :

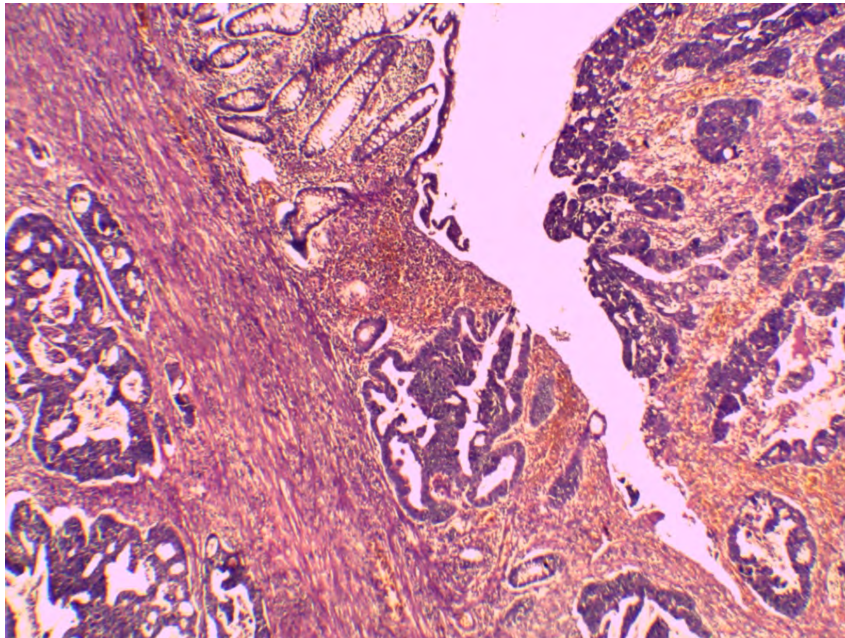
-Association d'un carcinome squameux et d'adénocarcinome, soit sous forme de foyers séparés dans la tumeur ou bien chevauchées.

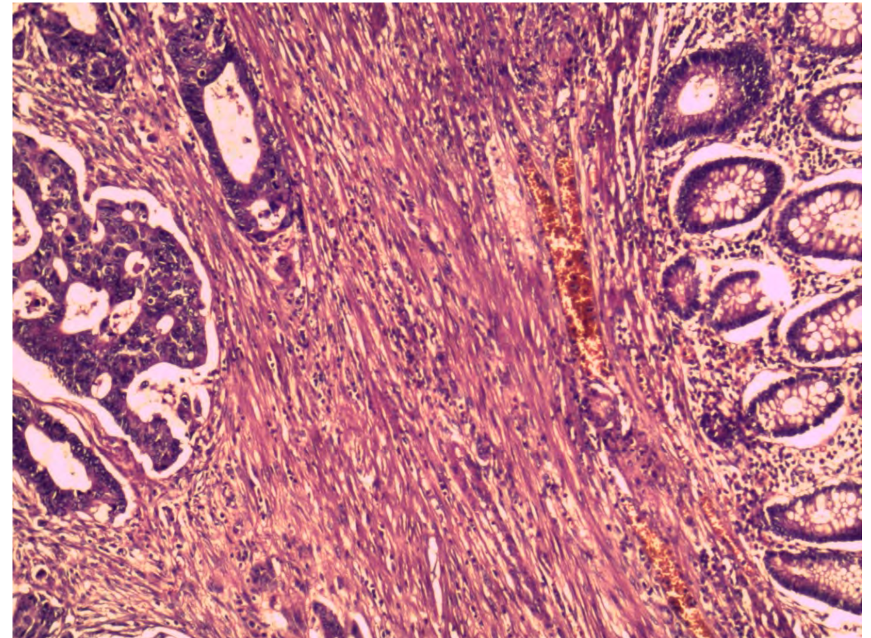
5. Carcinome médullaire :

- peu différencié avec un stroma inflammatoire

Adénocarcinome bien différencié colique

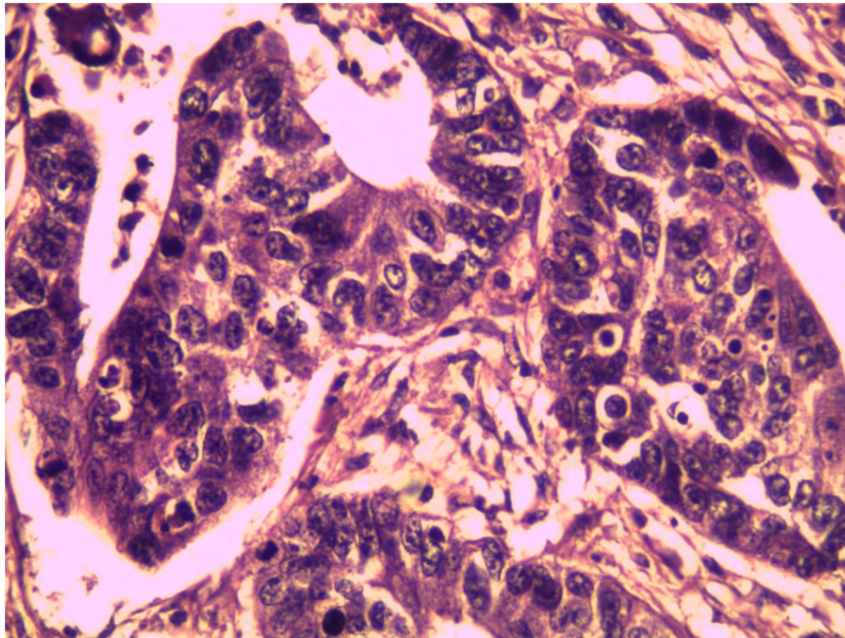
Adénocarcinome bien différencié Infiltrant la musculeuse

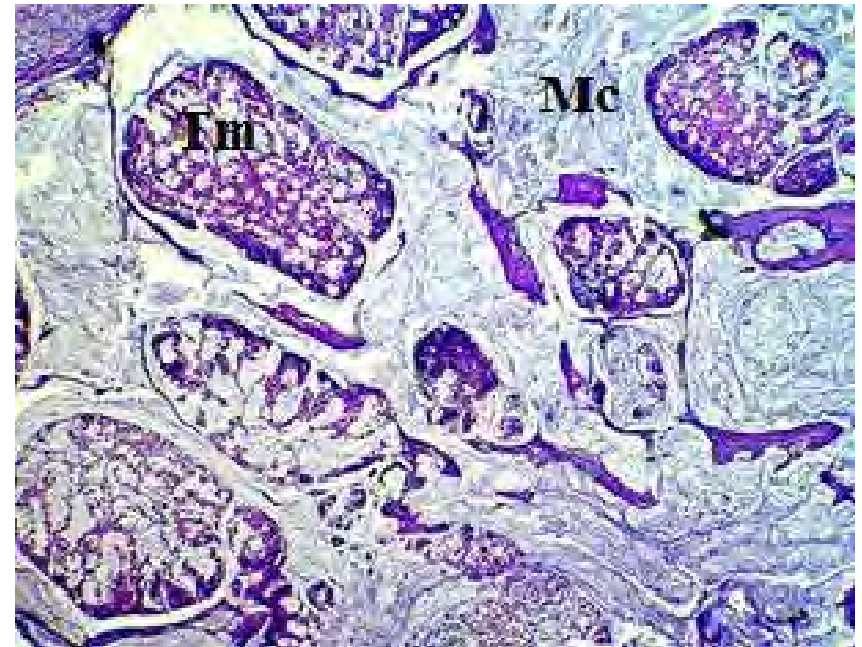




ADK atypies cyto-nucléaires

Colloïde muqueux (ou carcinome mucineux)





Grades histopathologiques (grading)

Le grading consiste en l'évaluation du degré de malignité de la tumeur par l'utilisation des critères histologiques, il exprime la différenciation des cellules tumorales par rapport aux cellules normales de référence.

La classification de l'OMS (l'Organisation Mondiale de la Santé) distingue :

- grade 1 : bien différencié, contenant ≥ 95% de structures glanduliformes.
- grade 2 : moyennement différencié, contenant 50-95% de structures glanduliformes.
- grade 3 : peu différencié, contenant 5-50% de structures glanduliformes et indifférencié, contenant < 5% de structures glanduliformes.

Tumeurs Mesenchymateuses

- Leiomyosacome
- Tumeurs stromales

TUMEURS CARCINOIDES :

- Rares, moins de 10% des tumeurs carcinoïdes du T.D
- Siège : le plus souvent dans le rectum, ou au voisinage de la valvule de Bauhin et le colon droit
- Macro : petits nodules, fermes, encapsulés soulevant la muqueuse
- Le caractère endocrinien de la prolifération se traduit essentiellement, par l’architecture tumorale qui associe à une riche vascularisation de type capillaire, un agencement particulier des cellules le plus souvent disposées en massifs ou travées à bords net, les plus périphériques volontiers agencées en palissade

LYMPHOMES PRIMITIFS DU TUBE DIGESTIF :

- Def : Ce sont de lymphomes dont la présentation initiale comportent une symptomatologie en rapport

  avec une localisation digestive (estomac, grêle , colon) en l'absence de localisation ganglionnaire.

TUMEURS SECONDAIRES

Il peut s'agir :

-d'une localisation secondaire d'un LMNH , d'une leucémie.

-Un envahissement d'un cancer de voisinage : anus, foie, vésicule biliaire, ovaire g , , , , prostate

-De métastases : poumon, sein …etc

- **classifications histopronostiques :**

Classification TNM de l'Union internationale contre le cancer pour le cancer du côlon

C'est la meilleure classification histopronostique.

- **Tumeur primitive (T) :**

- **Tis** Carcinome in situ : tumeur intra épithéliale ou envahissant la lamina propria (Intra muqueuse) sans extension à la sous muqueuse à travers la muscularis mucosae.
- **T1** Tumeur envahissant la sous muqueuse sans la dépasser.
- **T2** Tumeur envahissant la musculeuse sans la dépasser.
- **T3** Tumeur envahissant à travers la sous muqueuse la sous séreuse sans atteindre le revêtement mésothélial et le tissu péricolique non péritonéalisé.
- **T4** Tumeur perforant le péritoine viscéral et/ou envahissant les organes de voisinage.

Ganglions régionaux (N) :

- **N0** Absence de métastase ganglionnaire régionale.
- **N1** Métastase dans un à trois ganglions lymphatiques régionaux.
- **N2** Métastase dans quatre ou plus ganglions lymphatiques régionaux.
- **NX** Statut ganglionnaire non évaluable.

Métastases (M) :

- **M0** Absence de métastase.
- **M1** Présence de métastases (l'atteinte des ganglions iliaques externes ou iliaques communs est considérée comme M1).
- **MX** Statut métastatique inconnu.

- **Classification de Dukes** :

Proposée par Dukes en 1932 pour les cancers du rectum.

- Stade A : tumeur limitée à la paroi sans atteinte ggl
- Stade B : tumeur traversant la paroi colique sans atteinte ggl
- Stade C : cancer avec atteinte ggl

- **Classification d'Astler-Coller** :

Proposée en 1954, elle différencie les cancers limités à la muqueuse (stade A), s'étendant à la musculeuse mais limités à la paroi, sans (stade B1) ou avec extension ganglionnaire lymphatique (stade C1), et les cancers atteignant le tissu péricolique, sans (stade B2) ou avec extension ganglionnaire (stade C2). Cette classification permet de mieux séparer les cas relevant ou non d'un traitement adjuvant.

Facteurs pronostiques :

1. Facteurs histopronostiques :

- Niveau d'invasion pariétal de la tumeur
- Extension ganglionnaire
- L'absence de résidu tumoral macro ou micro après éxerèse
- Type histologique : carcinome indifférencié ou mucineux (mauvais PC)

2. Variables sociodémographiques :

- Age : mortalité + importante chez les sujets de plus de 60 ans
- Niveau socio-économique : au USA mortalité + importante chez les noirs / blancs

3. Altérations génétiques :

- Contenu en ADN : l'aneuploidie favorise les récidives et les métastases
- Pertes alléliques : elle aggrave le pronostic
- Mutation du gène P53 : pouvant induire une chimiorésistance
- Autres : mutation de K-ras (proto-oncogène activé par mutation ponctuelle)